

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/30400 A1

- (51) 国際特許分類?: A61K 9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38, 31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415, A61P 9/10, 3/10, 7/10
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 小池正彦 (KOIKE, Masahiko) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府豊中市本町5丁目6番7-305号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/08785
- (22) 国際出願日: 2001年10月5日 (05.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-313105 2000年10月6日 (06.10.2000) JP  
特願2000-313106 2000年10月6日 (06.10.2000) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 小池正彦 (KOIKE, Masahiko) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府豊中市本町5丁目6番7-305号 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[統葉有]

(54) Title: SOLID PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 固形製剤

(57) Abstract: Solid preparations containing: 1) a basic drug component having an offensive taste; 2) sugars; 3) a polyanionic polymer; 4) a corrigent; and 5) carboxymethylcellulose. In these preparations, the offensive taste of the basic drug component can be fully masked and excellent characteristics such as quick disintegration, an appropriate preparation strength and a high storage stability over a long time can be achieved. Quickly disintegrating solid preparations containing a drug component, a sugar alcohol and carboxymethylcellulose have excellent characteristics such as quick disintegration, an appropriate preparation strength and a high storage stability over a long time.

(57) 要約:

1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固体製剤は、不快な味を有する塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽され、かつ速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長期間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。

また、医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固体製剤は、速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長時間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。

WO 02/30400 A1

WO 02/30400 A1



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

## 明細書

## 固形製剤

## 5 技術分野

本発明は、1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 嫌味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤；およびその製造法に関する。

さらに、本発明は、口腔内の唾液の存在下、少量の水の存在下または胃内において速やかに崩壊する固形製剤、とりわけ口腔内崩壊性固形製剤として有用な速崩壊性固形製剤に関する。

## 背景技術

不快な味を有する塩基性医薬成分を含有する固形製剤において、不快な味の隠蔽方法は、例えば以下の文献に記載されている。

特表平2-502729には、「シメチジンと、顆粒化剤および風味マスキング剤としてポリヒドロキシ化合物のエステルと、所望により口に合う医薬上許容される乳化剤からなることを特徴とする医薬顆粒組成物」が記載されている。

特開平6-116138には、「(a) 不快な味を呈する塩基性薬物と胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解させた低融点物質からなる複合体、(b) 10重量%から70重量%の糖アルコールおよび(c) 0.1重量%から7重量%の塩基性酸化物からなることを特徴とする経口製剤用組成物」が記載されている。

特開平10-236947には、「製剤バルクを製造する、次の工程：  
(1) 生理活性を有する薬剤、ポリエチレングリコールを含有する混合物を溶融造粒すること；  
(2) 該造粒した顆粒に、賦形剤を添加して、再び溶融造粒すること；から得られる粒状製剤」が記載されている。

特開平11-228450には、「不快な味を有する塩基性薬物およびアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口組成物」が記載されている。

一方、従来より、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者あるいは小児のために、  
5 服用しやすい剤形として、口腔内で迅速に崩壊・溶解する固形製剤の開発が進められている。

このような固形製剤は、例えば、以下の文献に記載されている。

特開平10-114655には、「治療上有効量の少なくとも一種の薬剤、  
少なくとも一種の中性あるいは塩基性の添加物、および崩壊剤を含有してな  
10 る固形製剤」が記載されている。

上記公知文献に記載された固形製剤では、医薬成分の不快な味が十分に隠  
蔽されているとは言えず、また、該製剤の崩壊性および製剤強度も満足であるとは言えない。よって、不快な味を有する塩基性医薬成分（以下、単に塩  
15 基性医薬成分と略記することもある）の不快な味が十分に隠蔽され、かつ速  
やかな崩壊性、適度な製剤強度などの優れた特性を有する固形製剤の開発が望まれている。

また、上記公知文献に記載された固形製剤は、崩壊性および製剤強度の面  
で満足であるとは言えない。よって、速やかな崩壊性および適度な製剤強度  
20 を有する固形製剤の開発が望まれている。

### 発明の開示

本発明者らは、不快な味を有する塩基性医薬成分の製剤化について検討を行ったところ、糖類、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤およびカルボキシメチルセルロースを組み合わせて用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽された固形製剤が得られることを見い出した。

また、本発明者らは、前記固形製剤を工業的に有利に製造することができる方法を見出した。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発

明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (1) 1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 嫌味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する  
5 固形製剤；  
(2) 速崩壊性固体製剤である前記(1)記載の製剤；  
(3) 口腔内速崩壊性固体製剤である前記(2)記載の製剤；  
(4) 錠剤である前記(1)記載の製剤；  
(5) 不快な味を有する塩基性医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである前記  
10 (1)記載の製剤；  
(6) 糖類が糖アルコールである前記(1)記載の製剤；  
(7) 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたは  
キシリトールである前記(6)記載の製剤；  
(8) 糖アルコールがマンニトールである前記(6)記載の製剤；  
15 (9) ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムま  
たはアルギン酸ナトリウムである前記(1)記載の製剤；  
(10) ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウム  
である前記(1)記載の製剤；  
(11) 嫌味剤がグルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、  
20 5'-グアニル酸ナトリウムまたはアスパラギン酸ナトリウムである前記  
(1)記載の製剤；  
(12) 嫌味剤がグルタミン酸ナトリウムである前記(1)記載の製剤；  
(13) 糖類を固体製剤100重量部に対して、5~97重量部含有する前  
記(1)記載の製剤；  
25 (14) ポリアニオン系ポリマーを固体製剤100重量部に対して、1~5  
0重量部含有する前記(1)記載の製剤；  
(15) 嫌味剤を固体製剤100重量部に対して、0.1~1.5重量部含有  
する前記(1)記載の製剤；  
(16) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリ

マーを含有する組成物と、糖類および矯味剤を含有する組成物とを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする固形製剤の製造法；などに関する。

また、本発明者らは、速崩壊性固形製剤について検討を行ったところ、糖  
5 アルコール及びカルボキシメチルセルロースを組み合わせて用いることにより、速やかな崩壊性および適度な製剤強度を有する固形製剤が得られることを見出した。

さらに、本発明者らは、カルボキシメチルセルロースを用いることにより、  
低い乾式の圧縮圧でも実用上問題ない硬度を有し、かつ速やかな崩壊性と製  
10 造性に問題のない固形製剤が得られることを見出した。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (17) 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固形製剤；
- (18) 口腔内速崩壊性固形製剤である前記(17)記載の製剤；
- (19) 錠剤である前記(17)記載の製剤；
- (20) 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである前記(17)記載の製剤；
- (21) 糖アルコールがマンニトールである前記(17)記載の製剤；
- (22) 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、5～97重量部含有する前記(17)記載の製剤；
- (23) 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、44～90重量部含有する前記(17)記載の製剤；
- (24) カルボキシメチルセルロースを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、1～40重量部含有する前記(17)記載の製剤；
- (25) 医薬成分として塩酸ピオグリタゾンを含有する前記(17)記載の製剤；
- (26) 医薬成分として塩酸マニジピンを含有する前記(17)記載の製剤；

(27) 医薬成分としてボグリポースを含有する前記(17)記載の製剤；

(28) 医薬成分としてカンデサルタンシレキセチルを含有する前記(17)

記載の製剤；

5 (29) 医薬成分としてヒドロクロロチアジドを含有する前記(17)記載の製剤；

(30) さらにポリアニオン系ポリマーを含有する前記(17)記載の製剤；

(31) さらに矯味剤を含有する前記(17)記載の製剤；

10 (32) さらにポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を含有する前記(17)記載の製剤；

(33) 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする速崩壊性固形製剤の製造法；などにも関する。

15 以下に、「1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤」およびその製造法について詳述する。

「不快な味を有する塩基性医薬成分」としては、塩基性であり、かつ不快な味（例えば苦味、辛味、刺激味など）を有するものであれば固形状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよい。

20 該塩基性医薬成分としては、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、抗うつ薬、鎮痙薬、脳代謝改善剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、アレルギー用薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、抗生物質、糖尿病治療剤、アルカロイド系麻薬などが挙げられる。これら塩基性医薬成分は、それぞれの塩基性医薬成分が有する薬効に悪影響が生じない限り2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、前記以外の医薬成分を適宜の割合で混合して用いてもよい。

25 ここで、滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンな

ど) などが挙げられる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩化リゾチームなどが挙げられる。

5 抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、塩酸マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

鎮痙薬としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパベリン、塩酸メクリジンなどが挙げられる。

10 脳代謝改善剤としては、例えば塩酸メクロフェニキセート、塩酸ドネペジルなどが挙げられる。

交感神経興奮剤としては、例えば塩酸フェニレフリン、塩酸エフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、ノルエピネフリン、メトキサミン塩酸イソプロテノールなどが挙げられる。

15 胃腸薬としては、例えば塩化ベルベリン、塩酸セトラキサートなどが含まれる。

抗潰瘍剤としては、例えば塩酸ラニチジン、シメチジン、ファモチジンなどが挙げられる。

20 鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、デキストルメトルファン、塩酸ノスカピン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロムヘキシン、塩酸アンブロキソールなどが挙げられる。

鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドールなどが挙げられる。

25 アレルギー用薬としては、例えば塩酸イソチベンジル、塩酸プロメタジン、メチレンジサリチル酸プロメタジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、酒石酸アリメマジン、塩酸アゼラスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アンレキサノクス、イブジラストオキサトミドなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えば塩酸クロルヘキシジンなどが挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチベンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロールなどが挙げられる。

5 血圧降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロールなどが挙げられる。

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。

10 抗生物質としては、例えば塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアムヘキセチル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキシスタマイシン、アジスロマイシンなどが挙げられる。

糖尿病治療剤としては、例えば塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善剤が挙げられる。

15 アルカロイド系麻薬としては、例えば塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

上述の各種塩基性医薬成分は、それらが塩を形成している場合には、遊離体として用いてもよい。また、上述の各種塩基性医薬成分は、それらが塩を形成し得る遊離体である場合、塩として用いてもよい。このような塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。なお、前記遊離体が塩基性であり、その塩が塩基性でない場合があるが、このような塩も、本発明の塩基性医薬成分に含まれる。

25 無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など

との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記塩基性医薬成分は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また、塩基性医薬成分は、後述のコーティング剤でコーティングされていてもよい。

上記塩基性医薬成分は、好ましくは糖尿病治療剤であり、さらに好ましくはインスリン抵抗性改善剤であり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンなどである。

本発明の固形製剤中の塩基性医薬成分の含量は、該成分の種類、投与量などにより異なるが、固形製剤100重量部に対して、通常0.01～60重量部、好ましくは0.01～40重量部である。

糖類としては、例えば砂糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコールなどが挙げられる。これらは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、砂糖としては、例えば白糖、カップリングシュガー、フラクトオリゴ糖、パラチノースなどが挙げられる。

澱粉糖としては、例えばぶどう糖、麦芽糖、粉飴、水飴、果糖などが挙げられる。

乳糖としては、例えば乳糖、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）などが挙げられる。

蜂蜜としては、一般に食用として用いられる各種蜂蜜が挙げられる。

糖アルコールとしては、例えばソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトール、トレハロース等が挙げられる。

糖類は、好ましくは糖アルコールであり、さらに好ましくはマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである。とりわけ、マンニトールが好ましい。

本発明の固形製剤中の糖類の含量は、固形製剤100重量部に対して、通

常 5～9 7 重量部、好ましくは 1 0～9 0 重量部、さらに好ましくは 4 4～9 0 重量部である。

また、糖類を不快な味を有する塩基性医薬成分 1 重量部に対して、1～2 0 重量部、好ましくは 2～1 0 重量部用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味をより効果的に隠蔽することができる。  
5

さらに、糖類をカルボキシメチルセルロース 1 重量部に対して、1～1 0 0 重量部、好ましくは 2～5 0 重量部用いることにより、優れた崩壊性を有する固形製剤が得られる。

10 ポリアニオン系ポリマーとしては、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、カルボキシメチルセルロースナトリウムとしては、エーテル化度が 2 以下、さらに 1. 5 以下のものが好ましく、具体例として、例えばサンローズ F (商品名、五徳薬品 (株) ) などが挙げられる。  
15

アルギン酸ナトリウムとは、D-マンヌウロン酸 (D-Mannuronic acid) と L-グルロン酸 (L-guluronic acid) の重合体からなるアルギン酸のナトリウム塩であり、具体例としては、例えばダックアルギン (商品名、紀文フードケミファ (株) ) などが挙げられる。

20 ポリアニオン系ポリマーは、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

本発明の固形製剤中のポリアニオン系ポリマーの含量は、固形製剤 1 0 0 重量部に対して、通常 1～5 0 重量部、好ましくは 2～3 0 重量部である。

また、ポリアニオン系ポリマーを不快な味を有する塩基性医薬成分 1 重量部に対して、0. 0 5～5 重量部、好ましくは 0. 1～2 重量部用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味をより効果的に隠蔽することができる。  
25

矯味剤としては、例えばグルタミン酸ナトリウム、5' -イノシン酸ナトリウム、5' -グアニル酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムなどの矯

味用有機酸塩が挙げられる。これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。矯味剤は、特に好ましくはグルタミン酸ナトリウムである。本発明の固体製剤中の矯味剤の含量は、固体製剤100重量部に対して、通常0.1～1.5重量部、好ましくは0.2～1.0重量部である。

5 固体製剤中の矯味剤の含量が大きくなるとともに、「不快な味を有する塩基性医薬成分」の不快な味が隠蔽されるが、この含量が大きすぎると、服用時に矯味剤自体の味が強くなるため、上記した範囲内の含量を採用することが好ましい。

また、矯味剤を不快な味を有する塩基性医薬成分1重量部に対して、0.0  
10 1～2重量部、好ましくは0.05～1重量部用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味をより効果的に隠蔽することができる。

本発明で用いられるカルボキシメチルセルロースとは、セルロースの水酸基を部分的にカルボキシメチル化した酸型高分子電解質セルロースエーテル  
15 を意味する。カルボキシメチルセルロースは、市販品として容易に入手でき、その具体例としては、NS-300（五徳薬品（株））などが挙げられる。

本発明の固体製剤中のカルボキシメチルセルロースの含量は、固体製剤100重量部に対して、通常1～40重量部、好ましくは2～30重量部である。

20 固体製剤中のカルボキシメチルセルロースの含量が大きくなるとともに、固体製剤の口腔内崩壊性が上昇するが、この含量が大きすぎると、服用時に粉っぽさを有する固体製剤が得られるため、口腔内速崩壊性固体製剤においては、上記した範囲内の含量を採用することが好ましい。

25 本発明の固体製剤の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒、丸剤などが挙げられる。なかでも、錠剤が好ましい。

本発明の固体製剤は、好ましくは速崩壊性固体製剤である。ここで、速崩壊性とは、口腔内、水中あるいは胃内で、固体製剤が短時間（例えば5～90秒程度）内に崩壊する性質を意味する。該速崩壊性固体製剤の口腔内での

崩壊時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間）は、固形製剤の剤形、大きさなどによって異なるが、例えば固形製剤が錠剤である場合、通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度である。

5 本発明の固形製剤は、さらに好ましくは口腔内速崩壊性固形製剤である。該口腔内速崩壊性固形製剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児用の服用しやすい製剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、各種疾患の予防および治療に有用である。

10 本発明の固形製剤の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、好ましくは15～200N、さらに好ましくは15～150N程度である。

15 本発明の固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有していてよい。このような添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤などが挙げられる。これらは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。また、これら添加剤は、製剤分野において慣用の量が用いられる。

20 賦形剤としては、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。ここで、軽質無水ケイ酸としては、例えばサイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））、アエロジル200（商品名、日本アエロジル（株））等が挙げられる。

25 崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。崩壊剤の具体例としては、例えばカルボキシメチルセルロース（五徳薬品（株））；クロスボビドン〔I S P Inc.（米国），B A S F（ドイツ）製〕；クロスカルメロースナトリウム（F M C一旭化成（株））；カルボキシメチルセルロースカルシウム（五

徳薬品（株））；カルボキシメチルスターチナトリウム（松谷化学（株）  
木村産業（株）など）；低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH11,  
LH21, LH31, LH22, LH32, LH20, LH30、LH32,  
LH33（いずれも信越化学（株）製）等のヒドロキシプロポキシル基含量  
5 が5～16重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。  
崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5～2  
5 重量部、さらに好ましくは1～1.5重量部である。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、  
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴ  
ム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。結晶セルロースの具体例とし  
ては、例えばセオラスKG801、アビセルPH101, PH102, PH  
10 301, PH302, PH-F20、アビセルRC-A591NF（いずれ  
も商品名、旭化成（株））等が挙げられ、微結晶セルロースと呼ばれている  
ものも含まれる。結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ま  
しくは0.1～50重量部、さらに好ましくは0.5～40重量部である。  
15

酸味剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸な  
どが挙げられる。

発泡剤としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げ  
られる。

20 人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カ  
リウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、アセサルファームなどが  
挙げられる。

香料としては、例えばレモン油、オレンジ油、グレープフルーツ油、スト  
ロベリー油、メントール、はっか油などが挙げられる。

25 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステ  
ル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリル  
ナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号など  
の食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

安定化剤としては、エデト酸ナトリウム、トコフェロール、シクロデキストリン等が挙げられる。

pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

5 界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、硬化油、ポリオキシエチレン(16.0)ポリオキシプロピレン(3.0)グリコールなどが挙げられる。

上記した添加剤の粒子径は、特に制限されないが、口腔内でのザラツキ感を生じにくい $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下が好ましい。

10 本発明の固形製剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤およびカルボキシメチルセルロースを所望により前記した添加剤とともに混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することができる。

15 ここで、混合（造粒、乾燥、整粒等を含む）は、例えば、高速攪拌造粒機(FM-VG-10；パウレック社製)、万能練合機（畠鉄工所製）、流動造粒乾燥機(LAB-1FD-3S、FD-3SN；パウレック社製)、箱形真空乾燥機（楠木機械）、スクリーンミル(P-3；昭和技研)などの製剤機械を用いて行われる。

20 圧縮成形は、例えば固形製剤が錠剤である場合、単発錠剤機（菊水製作所製）、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）などを用い、通常 $5 \sim 35\text{ kN/cm}^2$ の圧力で打錠することにより行われる。

25 本発明の固形製剤を製造する際に、下記(1)～(3)の方法を用いることにより、崩壊性の優れた固形製剤を得ることができる。このような方法によって製造された固形製剤においては、ポリアニオン系ポリマーのもたらす製剤中の強い粒子間結合力が緩和されるため、製剤の崩壊性が向上する。

(1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物（以下、組成物Aと略記する）と、糖類、矯味剤および

カルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物Bと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形する方法（組成物AおよびBに含まれる糖類の種類は、同一であっても、異なっていてもよい）；

5 (2) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類、ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を含有する組成物（以下、組成物Cと略記する）と、糖類およびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物Dと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形する方法（組成物CおよびDに含まれる糖類の種類は、同一であっても、異なっていてもよい）；

10 (3) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物（以下、組成物Eと略記する）と、糖類およびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（組成物D）とを混合し、得られる混合物を、矯味剤とともに圧縮成形する方法（組成物EおよびDに含まれる糖類の種類は、同一であっても、異なっていてもよい）。

15 上記した各組成物は、それぞれ前記した添加剤を含んでいてもよい。これら組成物における各成分の含量は、目的とする固形製剤中の各成分の含量が前記した量となるようにして適宜決定される。さらに、上記（1）～（3）の方法において、圧縮成形する際に、前記した添加剤を添加してもよい。

20 本発明の固形製剤の好ましい製造法としては、例えば下記（1a）～（3a）の方法が挙げられる。

(1a) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合し、得られる混合物を造粒する。

一方、糖類、矯味剤およびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合し、得られる混合物を造粒する。

得られる2種の造粒物を、所望により前記した添加剤とともに、混合し、ついで適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得る。

(1b) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類、ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合

し、得られる混合物を造粒する。

一方、糖類およびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤と適当な混合機で混合し、造粒する。

得られる2種の造粒物を、所望により前記した添加剤とともに、混合し、ついで適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得る。  
5

(1c) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合し、得られる混合物を造粒する。

一方、糖類およびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合し、造粒する。  
10

得られる2種の造粒物を、矯味剤および所望により前記した添加剤とともに、混合し、ついで適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得る。

上記(1a)～(3a)の方法において、造粒は、例えばスラッグ法あるいはローラーコンパクター法により、乾式で圧縮し造粒する方法；必要により前記した結合剤を分散あるいは溶解させた溶媒（例、水、アセトン、エチルアルコール、プロピルアルコールあるいはこれらの混液など）を用いる湿式造粒法などによって行われる。  
15

本発明は、さらに、不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物と、糖類および矯味剤を含有する組成物とを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする固形製剤の製造法に関する。  
20

本製造法は、カルボキシメチルセルロースを用いない以外は、上記(1)～(3)の方法、好ましくは上記(1a)～(3a)の方法と同様にして行われる。このような方法を用いることにより、崩壊性の優れた固形製剤を得ることができる。また、このような方法によって製造された固形製剤においては、ポリアニオン系ポリマーのもたらす製剤中の強い粒子間結合力が緩和されるため、製剤の崩壊性が向上する。  
25

本発明の固形製剤の形状は特に制限されず、丸形、キャップレット形、ドーナツ形、オブロング形等の形状および積層錠、有核錠などのいずれであってもよい。

5 固形製剤は、コーティング剤によって被覆されていてもよく、また、識別性のためのマーク、文字さらには分割用の割線を付してあってもよい。

ここで、コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

10 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

15 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

20 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

25 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メ

タアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等の5ような遮光剤を用いてよい。

本発明の固体製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができる。

10 該固体製剤の投与量は、不快な味を有する塩基性医薬成分の種類、投与対象、疾患の種類などにより異なるが、不快な味を有する塩基性医薬成分の投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。

15 例えば不快な味を有する塩基性医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである場合、本発明の固体製剤は、糖尿病の予防・治療に有用である。該固体製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7.5～60mg／日、好ましくは15～60mg／日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。

20 本発明の固体製剤が口腔内崩壊性固体製剤である場合、該固体製剤は、水なしで、または適量の水とともに服用することができる。また、該固体製剤は、口腔内で崩壊させずに服用することもできる。

以下に、「医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固体製剤」について詳述する。

25 該医薬成分は、固形状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよい。該医薬成分としては、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、脳循環改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、アレルギー用薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血压降下剤、血管

収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症治療剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病治療剤、骨粗しょう症治療剤、骨格筋弛緩薬、抗リウマチ薬、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤などが挙げられる。これら医薬成分は、それぞれの医薬成分が有する薬効に悪影響が生じない限り2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- $\alpha$ -トコフェロールなど）、ビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB2（酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB12（酢酸ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミンなど）などのビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク；アミノ酸；オリゴ糖；生薬などが含まれる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。

向精神薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルベピンなどが挙げられる。

抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、塩酸マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、

ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。

鎮痙薬としては、例えば塩酸メクリジン、ジメンヒドリナート、臭化水素酸スコポラミン、塩酸パパベリンなどが挙げられる。

中枢神経作用薬としては、例えばシチコリンなどが挙げられる。

5 脳代謝改善剤としては、例えば塩酸メクロフェニキセート、塩酸ドネペジルなどが挙げられる。

脳循環改善剤としては、例えばビンポセチンなどが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。

10 交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

胃腸薬としては、例えばジアスター<sup>ゼ</sup>、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼAP3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩化ベルベリン、耐性乳酸菌、ピフィズス菌などの整腸剤；塩酸セトラキサートなどが挙げられる。

15 制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

抗潰瘍剤としては、例えばランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

20 鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデイン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プロムヘキシン、塩酸アンブロキソールなどが挙げられる。

25 鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。

呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタモールなどが挙げられる。

アレルギー用薬としては、例えばアンレキサノクス、セラトロダスト、塩酸イソチペンジル、塩酸プロメタジン、メチレンジサリチル酸プロメタジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチafen、酒石酸アリメマジン、塩酸アゼラスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、イブジラストオキサトミドなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロニアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが例示される。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペニチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

血压降下剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、塩酸デラプリル、カプトプリル、エナラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など）、クロニジン、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、メチルドバ等が挙げられる。

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。

末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。

5 高脂血症治療剤としては、例えば HMG-CoA 還元酵素阻害剤（例、セリバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチンなど）、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブラー系化合物（例、ベザフィブラー、クロフィブラー、シムフィブラー、クリノフィブラー等）、ACAT 阻害剤（例、アバシマイブ (Avasimibe)、エフルシマイブ (Eflucimibe) など）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミンなど）、プロブコール、ニコチニ酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガムマオリザノール(γ-oryzanol)など）等が挙げられる。

10 利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピプトンなどが挙げられる。

15 抗生物質としては、例えばセファレキシン、セファクロル、アモキシシリソ、塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアムヘキセチル、セファドロキシル、セフィキシム、セフジトレンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフポドキシミプロキセチルなどのセフェム系抗生物質；アンピシリン、シクラシン、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤；カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系抗生物質；エリスロマイシン、クラリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキシスタマイシン、アジスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質；ペネム系抗生物質；カルバペネム系抗生物質などが挙げられる。

20 化学療法剤としては、例えばスルファメチゾールなどが挙げられる。

糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリダゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、G I - 2 6 2 5 7 0、J T T - 5 0 1、M C C - 5 5 5、Y M - 4 4 0、K R P - 2 9 7、

- CS-011、FK-614等)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例、ポグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、塩酸メトホルミン、塩酸プロホルミン等)、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、LAF-237等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレstatt、エバルレstatt、ゼナレstatt、ゾポルレstatt、ミナルレstatt、フィダレstatt、SNK-860、CT-112等)等が挙げられる。
- 骨粗しょう症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカルトンイン(elcaltonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。
- 骨格筋弛緩薬としては、メトカルバモールなどが挙げられる。
- 抗リウマチ薬としては、メソトレキセート、ブシラミンなどが挙げられる。
- ホルモン剤としては、例えばリオチロニンナトリウム、リン酸デキメタゾ

ンナトリウム、プレドニゾロン、オキセンドロン、酢酸リュープロレリンなどが挙げられる。

アルカロイド系麻薬としては、例えばアヘン、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

5 サルファ剤としては、例えばスルフィソミジン、スルファメチゾールなどが挙げられる。

痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。

10 血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールが挙げられる。

抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトイシンなどが挙げられる。

15 なかでも、医薬成分としては、血压降下剤、糖尿病治療剤、利尿剤などが好ましく、塩酸マニジピン、ポグリボース、カンデサルタンシレキセチル、ヒドロクロロチアジド、塩酸ピオグリタゾンなどがさらに好ましい。また、2種以上の医薬成分を組み合わせて用いる場合の好適な組み合わせの例としては、血压降下剤と利尿剤との組み合わせ（好ましくはカンデサルタンシレキセチルとヒドロクロロチアジドとの組み合わせ）などが挙げられる。

20 上述の各種医薬成分は、それらが塩を形成している場合には、遊離体として用いてもよい。また、上述の各種医薬成分は、それらが塩を形成し得る遊離体である場合、塩として用いてもよい。このような塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

25 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属；アルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、

トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

5 有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

10 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記医薬成分は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また、医薬成分は、苦味のマスキングなどを目的として、後述のコーティング剤でコーティングされていてもよい。

15 本発明の速崩壊性固形製剤中の医薬成分の含量は、該成分の種類、投与量などにより異なるが、固形製剤100重量部に対して、通常0.01～40重量部、好ましくは0.01～20重量部である。

20 本発明の速崩壊性固形製剤において用いられる糖アルコールとしては、前記固形製剤において例示したものが挙げられる。

本発明の速崩壊性固形製剤中の糖アルコールの含量は、該固形製剤100重量部に対して、通常5～97重量部、好ましくは10～90重量部、さらに好ましくは44～90重量部である。

25 また、糖アルコールをカルボキシメチルセルロース1重量部に対して、1～100重量部、好ましくは2～50重量部用いることにより、優れた崩壊性を有する固形製剤が得られる。

本発明の速崩壊性固形製剤において用いられるカルボキシメチルセルロースとしては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、前記固形製剤の場合と同様の量が用いられる。

本発明の速崩壊性固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒、丸剤などが挙げられる。なかでも、錠剤が好ましい。

本発明において、速崩壊性とは、口腔内、水中あるいは胃内で、固形製剤  
5 が短時間（例えば5～90秒程度）内に崩壊する性質を意味する。本発明の速崩壊性固形製剤の口腔内での崩壊時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間）は、速崩壊性固形製剤の剤形、大きさなどによって異なるが、例えば速崩壊性固形製剤が錠剤である場合、通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒  
10 程度である。

本発明の速崩壊性固形製剤は、さらに好ましくは口腔内速崩壊性固形製剤である。該口腔内速崩壊性固形製剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児用の服用しやすい製剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、各種疾患の予防および治療に有用である。

15 本発明の速崩壊性固形製剤の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、好ましくは15～200N、さらに好ましくは15～150N程度である。

本発明の速崩壊性固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有してもよい。このような添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、  
20 酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤、矯味剤などが挙げられる。これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これら添加剤としては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、これらは、製剤分野において慣用の量が用いられる。該添加剤の粒子径は、特に制限がないが、口腔内でのザラツキ感を生じにくく  
25 い粒子径500μm以下が好ましい。

さらに、本発明の速崩壊性固形製剤は、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤などの添加剤を含有していてもよい。これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本発明で用いられる医薬成分が不快な味（例えば、苦味、辛味、刺激味など）を有する塩基性医薬成分である場合、これらの添加剤を用いることにより、医薬成分の不快な味が隠蔽された速崩壊性固形製剤を得ることができる。

ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤としては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、これらは、前記固形製剤の場合と同様の量が用いられる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、医薬成分、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを所望により前記した添加剤とともに混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することができる。ここで、混合（造粒、乾燥、整粒等を含む）および圧縮成形は、前記固形製剤の場合と同様にして行われる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、医薬成分および糖アルコール類を含有する組成物（以下、組成物A aと略記する）と、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物B bと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形することによっても製造できる。

なお、上記した組成物A aおよびB bに含まれる糖アルコールの種類は、同一であっても、異なっていてもよい。また、これら組成物は、前記した添加剤を含んでいてもよい。組成物A aおよびB bにおける各成分の含量は、目的とする速崩壊性固形製剤中の各成分の含量が前記した量となるようにして適宜決定される。

本発明の速崩壊性固形製剤の好ましい製造法としては、以下のようない方法が挙げられる。

医薬成分、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合し、造粒後、適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得ることができる。

ここで、造粒は、例えばスラッグ法あるいはローラーコンパクター法により、乾式で圧縮し造粒する方法；必要により前記した結合剤を分散あるいは

溶解させた溶媒（例、水、アセトン、エチルアルコール、プロピルアルコールあるいはこれらの混液など）を用いる湿式造粒法などによって行われる。

本発明の速崩壊性固形製剤において、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどのポリアニオン系ポリマーを使用する場合、  
5 医薬成分、糖アルコールおよびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物（以下、組成物Ccと略記する）と、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物Ddと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形する方法を用いることにより、崩壊性の優れた固形製剤を得ることができる。このような方法によって製造された速崩壊性固形製剤においては、ポリアニオン系ポリマーのもたらす製剤中の強い粒子間結合力が緩和されるため、製剤の崩壊性が向上する。

なお、上記した組成物CcおよびDdに含まれる糖アルコールの種類は、同一であっても、異なっていてもよい。また、これら組成物は、前記した添加剤を含んでいてもよい。組成物CcおよびDdにおける各成分の含量は、目的とする速崩壊性固形製剤中の各成分の含量が前記した量となるようにして適宜決定される。

ポリアニオン系ポリマーを使用する場合の速崩壊性固形製剤の好ましい製造法としては、以下のようない方法が挙げられる。

20 医薬成分、糖アルコールおよびポリアニオン系ポリマーを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合して得られる組成物を造粒する。

一方、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合して得られる組成物を造粒する。

上記した2種の造粒物を、所望により前記した添加剤とともに混合し、得られる混合物を適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得ることができる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、細粒状の核を、製剤分野において慣用の方  
法により、医薬成分、糖アルコール、カルボキシメチルセルロースで、所望

により前記した添加剤を用いて被覆することによって製造することもできる。

本発明の速崩壊性固形製剤の形状は特に制限されず、丸形、キャップレット形、ドーナツ形、オブロング形等の形状および積層錠、有核錠などのいずれであってもよい。

- 5 本発明の速崩壊性固形製剤は、味・臭気のマスキング、腸溶性化または徐放化などを目的とするコーティング剤によって被覆されていてもよく、また、識別性のためのマーク、文字さらには分割用の割線を付してあってもよい。該コーティング基剤としては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。
- 10

- 本発明の速崩壊性固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができる。
- 15

該速崩壊性固形製剤の投与量は、医薬成分の種類、投与対象、疾患の種類などにより異なるが、医薬成分の投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。

- 例えば医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、糖尿病の予防・治療に有用である。該速崩壊性固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7.5～60mg／日、好ましくは15～60mg／日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。
- 20

- 例えば医薬成分が塩酸マニジピンである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、高血圧症などの予防・治療に有用である。該速崩壊性固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、塩酸マニジピンとして、1～100mg／日、好ましくは5～20mg／日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。
- 25

例えば医薬成分がボグリボースである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、

肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症、糖尿病などの予防・治療に有用である。該固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、ポグリボースとして、0.01～30mg／日、好ましくは0.1～3mg／日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。

5 例えは医薬成分がカンデサルタンシレキセチルである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、高血圧症、心臓病、脳卒中、腎疾患などの予防・治療に有用である。該速崩壊性固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、カンデサルタンシレキセチルとして、1～50mg／日、好ましくは2～30mg／日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。

10 本発明の速崩壊性固形製剤が口腔内崩壊性固形製剤である場合、該速崩壊性固形製剤は、水なしで、または適量の水とともに服用することができる。また、該速崩壊性固形製剤は、口腔内で崩壊させずに服用することもできる。

15 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

### 実施例

#### 実施例1

20 塩酸ピオグリタゾン350g、カルボキシメチルセルロースナトリウム（五徳薬品）150g、D-マンニトール（東和化成）400g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-30（信越化学）100gを高速攪拌造粒機（パウレック社、FM-VG-10）に仕込み、精製水300gを添加しながら造粒後、真空乾燥して、造粒物（以下、造粒物Aと略記する）を得た。

一方、D-マンニトール1891.6g、カルボキシメチルセルロース（五徳薬品）360g、グルタミン酸ナトリウム（武田薬品工業）36gを流動造粒乾燥機（パウレック社、FD-3SN型）に仕込み、D-マンニトール70.8gを含む精製水778.3gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物Bと略記する）を得た。

造粒物A 31.49g、造粒物B 66.51g、アスパルテーム（味

の素) 1 g、ショ糖脂肪酸エステル(三菱化学フーズ) 2 gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所、オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ11.5 mmφ、圧縮圧10 kN/cm<sup>2</sup>)を用いて打錠し、1錠当たり450 mgの錠剤を得た。

##### 5 実施例2

実施例1で得られた混合末を打錠機(島津製作所、オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ10.0 mmφ、圧縮圧12.3 kN/cm<sup>2</sup>)を用いて打錠し、1錠当たり300 mgの錠剤を得た。

##### 実施例3

10 D-マンニトール2226.7 g、カルボキシメチルセルロース252 g、結晶セルロース(旭化成)108 g、グルタミン酸ナトリウム18 gを流動造粒乾燥機(パウレック社、FD-3SN型)に仕込み、D-マンニトール80.6 gを含む精製水886.2 gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Cと略記する)を得た。

15 実施例1で得た造粒物A 23.61 g、造粒物C 74.59 g、アスパルテーム0.8 g、ショ糖脂肪酸エステル1 gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所、オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ9.0 mmφ、圧縮圧14.7 kN/cm<sup>2</sup>)を用いて打錠し、1錠当たり200 mgの錠剤を得た。

##### 20 実施例4

カルボキシメチルセルロースナトリウムをアルギン酸ナトリウム(紀文フードケミファ)に置き換える、さらにD-マンニトールをエリスリトール(日研化学)に置き換える以外は実施例1と同様にして、錠剤を製造した。

##### 実施例5

25 塩酸ビオグリタゾン350 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム(五徳薬品)88 g、D-マンニトール(東和化成)362 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-30(信越化学)100 gを流動造粒乾燥機(パウレック社、FD-3SN)に仕込み、D-マンニトール100 gを含む精製水1000 gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て、造粒物(以

下、造粒物Jと略記する)を得た。

一方、D-マンニトール1600.4g、カルボキシメチルセルロース(五徳薬品)350g、グルタミン酸ナトリウム(武田薬品工業)7.0gを流動造粒乾燥機(パウレック社、FD-3SN型)に仕込み、D-マンニトール62.5gを含む精製水625gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Kと略記する)を得た。

10 造粒物J 31.49g、造粒物K 59.51g、アスパルテーム(味の素)1.5g、サイリシア320(商品名、富士シリシア化学)5g、ストロベリーデュラローム(フィルメニッヒ)0.5g、ショ糖脂肪酸エステル2gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所、オートグラフAG-5000B、錠剤サイズ11.5mmφ、圧縮圧10kN/cm<sup>2</sup>)を用いて打錠し、1錠当たり450mgの錠剤を得た。

15 実施例6  
塩酸マニジピン60g、乳糖180.6g(フロイント産業)、トウモロコシデンプン(日本コーンスター)9g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-31(信越化学)45gを流動造粒乾燥機(パウレック社、LAB-1型)に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達)6gを含む精製水100gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Dと略記する)を得た。

20 一方、D-マンニトール256.5g、カルボキシメチルセルロース60gおよび結晶セルロース18gを流動造粒乾燥機(パウレック社、LAB-1型)に仕込み、D-マンニトール10gを含む精製水100gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Eと略記する)を得た。

25 造粒物D 40.08g、造粒物E 57.42g、アスパルテーム1gおよびステアリン酸マグネシウム(太平化学産業)1.5gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所、オートグラフAG-5000B、錠剤サイズ9.5mmφ、圧縮圧10kN/cm<sup>2</sup>)を用いて打錠し、1錠当たり250mgの錠剤を得た。

### 実施例 7

5 乳糖 400 g を流動造粒乾燥機（パウレック社, LAB-1型）に仕込み、  
ヒドロキシプロピルセルロース 4 g およびボグリボース 4 g を含む精製水 1  
00 g を噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 F と  
略記する）を得た。

一方、D-マンニトール 246.6 g、カルボキシメチルセルロース 40  
g および結晶セルロース 12 g を流動造粒乾燥機（パウレック社, LAB-  
1型）に仕込み、D-マンニトール 10 g を含む精製水 100 g を噴霧しな  
がら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 G と略記する）を得た。  
10 造粒物 F 20.35 g、造粒物 G 77.15 g、アスパルテーム 1 g  
およびステアリン酸マグネシウム 1.5 g を混合した。

得られる混合末を打錠機（島津製作所、オートグラフ AG-5000B、  
錠剤サイズ 9.0 mm φ、圧縮圧 14.7 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1  
錠当たり 200 mg の錠剤を得た。

### 15 実施例 8

カンデサルタンシレキセチル 40 g、エリスリトール（日研化学） 250  
g、トウモロコシデンプン 15 g を流動造粒乾燥機（パウレック社, LAB  
-1型）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 10 g を含む精製水 12  
0 g を噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 H と略  
記する）を得た。  
20

一方、D-マンニトール 227.2 g、カルボキシメチルセルロース 40  
g および結晶セルロース 12 g を流動造粒乾燥機（パウレック社, LAB-  
1型）に仕込み、D-マンニトール 10 g を含む精製水 100 g を噴霧しな  
がら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 I と略記する）を得た。

25 造粒物 H 25.2 g、造粒物 I 72.3 g、アスパルテーム 1 g およ  
びステアリン酸マグネシウム 1.5 g を混合した。

得られる混合末を打錠機（島津製作所、オートグラフ AG-5000B、  
錠剤サイズ 9.5 mm φ、圧縮圧 14.7 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1  
錠当たり 250 mg の錠剤を得た。

## 比較例 1

カルボキシメチルセルロースナトリウムをD-マンニトールに置き換える以外は実施例 1 と同様にして、錠剤を製造した。

## 5 比較例 2

カルボキシメチルセルロースナトリウムをD-マンニトールに置き換える以外は実施例 3 と同様にして、錠剤を製造した。

## 試験例 1

10 前述の実施例及び比較例で得られた錠剤の苦味の判定を、下記試験法を用いて行った。結果を表 1 に示す。

## (1) 苦味の判定

健康な成人男子 3 名において、錠剤を口腔内で崩壊させたときの苦味を下記の基準で判定した。

- 15  
 - : 殆ど不快な味または苦味を感じない  
 + : 不快な味または苦味を感じる  
 ++ : かなり不快な味または苦味を感じる

[表 1]

	錠剤	苦味
20	実施例 1 の錠剤	-
	実施例 2 の錠剤	-
	実施例 3 の錠剤	-
	実施例 4 の錠剤	-
25	実施例 5 の錠剤	-
	比較例 1 の錠剤	++
	比較例 2 の錠剤	++

表 1 に示したように、本発明の固形製剤では、不快な味を有する塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽された。

## 試験例 2

前述の実施例及び比較例で得られた錠剤の錠剤硬度および口腔内崩壊時間を下記試験法によって測定した。結果を表 2 に示す。

### (1) 硬度試験

5 錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いた。結果は 5 錠の平均値で示した。

### (2) 口腔内崩壊時間

健康な成人男子 3 名において、錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊するまでの時間を測定した。

【表 2】

10

	錠剤	硬度(N)	口腔内崩壊時間(秒)
	実施例 1 の錠剤	5.2	2.0
	実施例 2 の錠剤	6.3	1.7
	実施例 3 の錠剤	6.2	1.1
15	実施例 4 の錠剤	4.8	2.3
	実施例 5 の錠剤	7.8	2.8
	実施例 6 の錠剤	4.8	2.0
	実施例 7 の錠剤	5.1	1.6
	実施例 8 の錠剤	4.4	2.3
20	比較例 1 の錠剤	3.2	14.3

表 2 に示したように、本発明の固形製剤および速崩壊性固形製剤は、速やかな崩壊性と適度な製剤強度（錠剤の硬度）を有する。

## 産業上の利用可能性

25 本発明の固形製剤は、不快な味を有する塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽され、かつ速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長期間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。また、本発明の固形製剤は、優れた製造性を示す。

本発明の製造法によれば、目的とする固形製剤を、簡便な操作で、かつ高

収率で製造することができる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長時間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。また、本発明の速崩壊性固形製剤は、優れた製造性を示す。

- 5 本発明の製造法によれば、目的とする速崩壊性固形製剤を、簡便な操作で、かつ高収率で製造することができる。

## 請求の範囲

1. 1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤。
2. 速崩壊性固形製剤である請求項1記載の製剤。
3. 口腔内速崩壊性固形製剤である請求項2記載の製剤。
4. 錠剤である請求項1記載の製剤。
5. 不快な味を有する塩基性医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである請求項1記載の製剤。
6. 糖類が糖アルコールである請求項1記載の製剤。
7. 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである請求項6記載の製剤。
8. 糖アルコールがマンニトールである請求項6記載の製剤。
9. ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはアルギン酸ナトリウムである請求項1記載の製剤。
10. ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項1記載の製剤。
11. 矯味剤がグルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムまたはアスパラギン酸ナトリウムである請求項1記載の製剤。
12. 矯味剤がグルタミン酸ナトリウムである請求項1記載の製剤。
13. 糖類を固形製剤100重量部に対して、5~97重量部含有する請求項1記載の製剤。
14. ポリアニオン系ポリマーを固形製剤100重量部に対して、1~50重量部含有する請求項1記載の製剤。
15. 矯味剤を固形製剤100重量部に対して、0.1~1.5重量部含有する請求項1記載の製剤。
16. 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマ

- ーを含有する組成物と、糖類および矯味剤を含有する組成物とを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする固形製剤の製造法。
17. 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固形製剤。
- 5 18. 口腔内速崩壊性固形製剤である請求項17記載の製剤。
19. 錠剤である請求項17記載の製剤。
20. 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである請求項17記載の製剤。
21. 糖アルコールがマンニトールである請求項17記載の製剤。
- 10 22. 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、5～97重量部含有する請求項17記載の製剤。
23. 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、44～90重量部含有する請求項17記載の製剤。
24. カルボキシメチルセルロースを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、1～40重量部含有する請求項17記載の製剤。
- 15 25. 医薬成分として塩酸ピオグリタゾンを含有する請求項17記載の製剤。
26. 医薬成分として塩酸マニジピンを含有する請求項17記載の製剤。
27. 医薬成分としてボグリボースを含有する請求項17記載の製剤。
28. 医薬成分としてカンデサルタンシレキセチルを含有する請求項17記載の製剤。
- 20 29. 医薬成分としてヒドロクロロチアジドを含有する請求項17記載の製剤。
30. さらにポリアニオン系ポリマーを含有する請求項17記載の製剤。
31. さらに矯味剤を含有する請求項17記載の製剤。
- 25 32. さらにポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を含有する請求項17記載の製剤。
33. 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする速崩壊性固形製剤の製造法。

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

医薬成分、糖類を含有する固形製剤は、本国際出願出願前に公知である（例えば、「JP 11-35486 A」参照）。したがって、請求の範囲1に係る発明の特別の技術的特徴は、医薬成分が不快な味を有する塩基性のもので、かつ、ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤およびカルボキシメチルセルロースをさらに含有する点であると認められる。これに対し、請求の範囲16はカルボキシメチルセルロースを、請求の範囲17-31, 33は不快な味を有する塩基性医薬成分、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤を必ずしも有するものではない。とすれば、請求の範囲1に係る発明と請求の範囲16-31, 33に係る発明は、同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、单一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,  
 A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,  
 A61P9/10, 3/10, 7/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,  
 A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,  
 A61P9/10, 3/10, 7/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	E P 9 2 2 4 6 4 A 1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	1-9, 13-33
Y	1 6. 6月. 1999 (16. 06. 99), 全文, & WO 98/02185 A1 & AU 9734587 A & NO 9900096 A & CN 1225017 A & BR 9710265 A & MX 9900555 A & KR 2000023713 A & US 6287596 A	10-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30. 11. 01	国際調査報告の発送日 11.12.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 内田 淳子 4 P 2939 

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/08785

C(続き)	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-35486 A (ライオン株式会社)	1, 4-16
A	9. 2月. 1999 (09. 02. 99), 特に、特許請求の範囲、第【0009】段落, 第【0010】段落、第【0012】段落、第【0017】段落, 第【0019】段落、実施例3 (ファミリーなし)	2, 3, 17-33
X	JP 2000-273039 A (大正製薬株式会社)	17-29, 31,
A	3. 10月. 2000 (03. 10. 00), 特に、特許請求の範囲、第【0008】段落 (ファミリーなし)	33 1-16, 30, 32
Y	EP 839526 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 6. 5月. 1998 (06. 05. 98), 特に、特許請求の範囲 & JP 10-182436 A, 特に、特許請求の範囲 & CA 2219705 A & US 5958453 A & US 6248357 A	1-33
PX	JP 2001-58944 (武田薬品工業株式会社)	1-8, 13-33
PY	6. 3月. 2001 (06. 03. 01), 特に、特許請求の範囲、第【0005】段落 & WO 00/78292 A1 & AU 200052489 A	9-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/08785

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Solid preparations containing sugars had been publicly known before the filing date of this international application (see, for example, JP 11-35486 A). Therefore, it is recognized that the special technical feature of the invention as set forth in claim 1 resides in that the drug component is a basic component having an offensive taste and a polyanionic polymer, a corrigent and carboxymethylcellulose are further contained. In contrast thereto, the preparation of claim 16 and the preparations of claims 17 to 31 and 33 do not always contain respectively carboxymethylcellulose, and a basic drug component having an offensive taste, a polyanionic polymer and a corrigent. Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between the invention of claim 1 and the inventions of claims 16 to 31 and 33 involving one or more of the same or corresponding special technical features. Therefore, these two groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08785

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,  
 A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,  
 A61P9/10, 3/10, 7/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,  
 A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,  
 A61P9/10, 3/10, 7/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 922464 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 June, 1999 (16.06.99), Full text & WO 98/02185 A1 & AU 9734587 A & NO 9900096 A & CN 1225017 A & BR 9710265 A & MX 9900555 A & KR 2000023713 A & US 6287596 A	1-9, 13-33 10-12
X A	JP 11-35486 A (Lion Corporation), 09 February, 1999 (09.02.99), esp., Claims; Par. Nos. [0009], [0010], [0012], [0017], [0019]; example 3 (Family: none)	1, 4-16 2, 3, 17-33
X A	JP 2000-273039 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October, 2000 (03.10.00), esp., Claims; Par. No. [0008] (Family: none)	17-29, 31, 33 1-16, 30, 32
Y	EP 839526 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 06 May, 1998 (06.05.98), esp., Claims & JP 10-182436 A esp., Claims & CA 2219705 A & US 5958453 A & US 6248357 A	1-33

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"		document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"		earlier document but published on or after the international filing date
"L"		document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"		document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"		document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"X"		document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"		document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"		document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 November, 2001 (30.11.01)Date of mailing of the international search report  
11 December, 2001 (11.12.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08785

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PY	JP 2001-58944 (Takeda Yakuhin Kogyo K.K.) 06 March, 2001 (06.03.01), esp., Claim; Par. No. [0005] & WO 00/78292 A1 & AU 200052489 A	1-8, 13-33 9-12

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**